

Travail de Master n° 2399

Effet du traitement du syndrome d'apnées du sommeil sur le pronostic à long terme après accident vasculaire cérébral

Travail de Maîtrise présenté par : Jelena Vujica

Tuteur Dr. Raphaël Heinzer, PD & MD-MPH
Centre d'Investigation et de Recherche sur le Sommeil, CHUV

Co-Tuteur Dr. José Haba Rubio
Centre d'Investigation et de Recherche sur le Sommeil, CHUV

Expert Dr Patrik MICHEL, PD & MER
Centre Cérébrovasculaire, Service de Neurologie
Département des Neurosciences Cliniques, CHUV

Lausanne, Décembre 2015

Table des matières

INTRODUCTION:	3
METHODOLOGIE :	6
STATISTIQUES:	8
RESULTATS:	9
DISCUSSION :	23
REMERCIEMENTS :	27
BIBLIOGRAPHIE :	28

Introduction

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est caractérisé par la fermeture complète (apnées) ou le rétrécissement (hypopnées) des voies aériennes supérieures au cours du sommeil, entraînant une fragmentation du sommeil, une hypoxémie intermittente, une baisse de la pression intrathoracique et de l'activité du système nerveux sympathique avec d'importantes fluctuations de la pression artérielle(1).

Le SAS est défini par la présence d'au moins 15 événements respiratoires (apnées/hypopnées) par heure lors d'un enregistrement de sommeil OU d'au moins 5 événements respiratoires ET des symptômes, tels qu'une somnolence diurne excessive, une fatigue, un sommeil non récupérateur ou la présence de comorbidités, notamment cardiovasculaires, telles qu'une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque ou un accident vasculaire cérébral(2).

Une étude récente conduite à Lausanne a montré que le syndrome d'apnées du sommeil est très fréquent dans la population générale, puisque 49.7% des hommes et 23.4% des femmes de plus de 40 ans avaient un IAH \geq 15/h(3). Cette prévalence semble être encore plus élevée chez les patient qui ont présenté un accident vasculaire cérébral (AVC): Une méta-analyse de différentes études évaluait la prévalence du syndrome d'apnées du sommeil dans cette population à 72%(4).

La dysfonction des muscles oropharyngés suite à un AVC peut aggraver les troubles respiratoires du sommeil. Cependant, la haute prévalence de ces derniers que ce soit dans un contexte d'accident ischémique transitoire ou dans celui d'un AVC, suggère qu'ils étaient présents avant l'accident vasculaire. On peut donc dire que ces troubles respiratoires du sommeil sont un facteur de risque plus qu'une conséquence des lésions cérébrales(5).

Les mécanismes qui font du SAS un facteur de risque pour la survenue de maladies cardiovasculaires ont été mieux étudiés ces dernières années. L'hypoxie intermittente chronique résultant des apnées/hypopnées joue un rôle majeur dans lien physiopathologique qui existe entre ces deux pathologies(5) (voir **Figure 1**). On considère que cette hypoxie

intermittente, associée à d'autres phénomènes tels que la reperfusion et les variations des pressions intrathoraciques, entraîne une hyperactivité sympathique et un stress oxydatif activant une cascade de réponses inflammatoires qui engendrent, notamment, une dysfonction endothéliale(6). En effet, l'hypoxémie intermittente entraîne un déséquilibre des « reactive oxygen species » (ROS) qui augmentent l'expression de molécules impliqués dans la cascade inflammatoire, et diminuent la production de monoxyde d'azote (NO), ce qui conduit à une dysfonction endothéliale permettant de favoriser la formation de plaques d'athérosclérose.

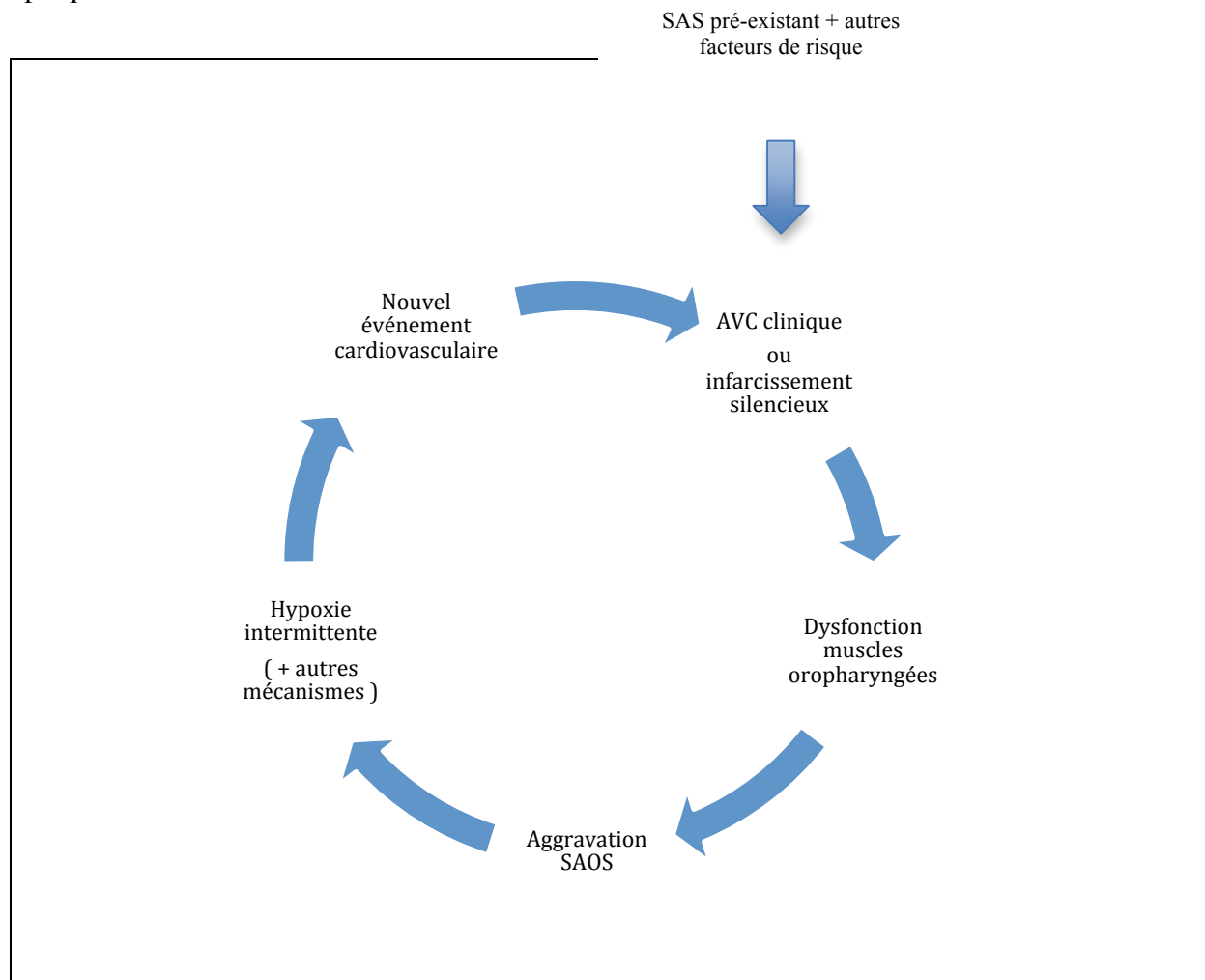


Figure 1: Mécanismes physiopathologiques entre SAS et AVC.

En particulier, une relation directe entre les troubles respiratoires au cours du sommeil objectivés par polygraphie/polysomnographie et la survenue d'AVC ischémiques a été suggérée par plusieurs études épidémiologiques (5, 7-14).

A partir de là, nous pouvons nous poser la question de savoir si un traitement efficace de ce facteur de risque peut prévenir la récurrence d'événements cardiovasculaires et améliorer le pronostic des patients victimes d'un AVC. La CPAP (continuous positive airway pressure ou pression positive continue) est considérée comme étant le traitement le plus efficace du SAS (15). Cependant, peu d'études ont évalué systématiquement l'effet du traitement du SAS dans le pronostic après un AVC. Les résultats de ces recherches sont parfois discordants sur le pronostic fonctionnel, le risque de récurrence, et la mortalité (16-19). La CPAP est, de plus, un traitement contraignant qui conduit à un taux de refus initial relativement important et pour lequel l'adhérence sur le moyen/long terme est aussi variable (20). Cette observance du traitement semble particulièrement faible chez des patients qui ont eu un AVC, probablement due aux caractéristiques de cette population (patients souvent âgés, avec des déficits neurologiques), qui rendent la poursuite de la thérapie difficile (19).

Le but de notre étude était de déterminer l'impact du traitement par CPAP lors de la présence d'un SAS chez des patients ayant présenté un AVC ischémique. Dans cette étude rétrospective et observationnelle, nous avons également voulu déterminer l'adhérence thérapeutique et les facteurs qui l'influencent chez nos patients appareillés d'une CPAP après un AVC ischémique.

Méthodologie

Nous avons utilisé des données de « Acute STroke Registry and Analysis of Lausanne » (ASTRAL) pour identifier les patients ayant eu un AVC ischémique et pour lesquels un SAS avait été documenté ou suspecté sur la base des antécédents ou d'une clinique compatible. En résumé, ASTRAL est une base de données prospective qui inclut tous les patients admis au Centre Cérébrovasculaire et/ou aux soins intensifs du CHUV pour un AVC ischémique aigu, comme décrit en détail ailleurs (21). Les patients qui arrivent au-delà de 24 heures, les accidents ischémiques transitoires (AITs), les hémorragies intracérébrales, sous-arachnoïdiennes et les thromboses veineuses cérébrales ne sont pas inclus. Les récurrences d'AVC sont enregistrées en tant que nouveaux événements. ASTRAL permet de répertorier de multiples aspects de l'AVC, notamment les corrélations clinico-radiologiques, les traitements aigus et le pronostic, avec notamment des informations sur l'évolution des patients jusqu'à douze mois après l'hospitalisation grâce au suivi ambulatoire à la consultation des maladies cérébrovasculaires du CHUV.

Parmi les patients répertoriés dans ASTRAL du 24 janvier 2010 au 27 août 2014, nous avons identifié ceux qui ont bénéficié d'un bilan polysomnographique (PSG) au Centre d'Investigation et de Recherche sur le Sommeil (CIRS). Nous avons alors recherché les informations utiles pour notre étude dans les archives du CIRS, auprès de la ligue pulmonaire vaudoise et autres ligues pulmonaires en Suisse romande et si besoin nous avons recontacté les patients. Nous avons considéré les informations suivantes pour chaque patient: l'âge, le sexe, le score d'Epworth au moment de la PSG, date de la PSG, index d'apnées/hypopnées (AHI), index de désaturations d'oxygène >3% (IDO), appareillage par CPAP ou non (si non, raison du non-appareillage), date d'appareillage, suivi CPAP à 3,6 et 12 mois avec à chaque consultation, le pourcentage de jours d'utilisation et le nombre d'heure d'utilisation de l'appareil ainsi que l'AHI résiduel. Nous avons défini comme bonne observance thérapeutique une utilisation de l'appareil à >4h/jour pendant >70% des jours et une réduction de >50% de l'AHI ou un AHI<10/h.

Pour les éléments épidémiologiques, pathophysiologiques et cliniques des patients, nous avons récolté les informations dans la base de données ASTRAL. Nous avons pris en compte différents paramètres tels que la date de l'AVC, le territoire artériel touché, le type d'intervention (thrombolyse, traitement endovasculaire ou bridging), récurrence cardiovasculaire, mécanisme de l'AVC et divers facteurs de risque cérébrovasculaires ainsi que les co-morbidités. Pour l'évolution clinique, nous avons utilisé le score NIHSS comme défini dans le **tableau 1** (http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf) à l'admission et à 7 jours, ainsi que le modified Rankin scale (mRS) détaillé dans le **tableau 2** (22) avant l'AVC, à 3 mois et à 12 mois. Les récurrences d'AVC ischémiques et AIT et le délai entre l'AVC initial et le premier AVC/AIT ont été pris en compte pendant les premiers 12 mois du suivi.

Tableau 1. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS score)

Score	Stroke Severity
0	No deficit measurable by the scale
1-4	Minor stroke
5-15	Moderate stroke
16-20	Moderate to severe stroke
21-41	Severe stroke

Tableau 2 : Echelle de Rankin modifiée.

Valeur	Symptômes
0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent

Nous avons par la suite réparti les patients dans différents groupes selon la présence ou pas d'un SAS significatif à la PSG, et selon le traitement ou l'absence de traitement par CPAP :

- **Groupe 1** : patients suspectés d'un SAS mais dont le diagnostique a été exclu après avoir effectué la PSG. Nous avons utilisé ce groupe comme groupe contrôle.
- **Groupe 2** : patients qui ont été diagnostiqués d'un SAS mais qui n'ont pas été traités par CPAP.
- **Groupe 3** : patients qui ont été diagnostiqués et traités par CPAP mais dont l'adhérence thérapeutique était mauvaise.
- **Groupe 4** : patients qui ont été diagnostiqués d'un SAS, qui ont accepté un traitement par CPAP et qui l'ont bien utilisé (observance objective >4h/jour >70% des jours).

Les patients ayant déjà été traités et suivis au CIRS pour un SAS avant la survenue de l'AVC et ceux qui ont été suivis à l'extérieur du CIRS et dont nous n'avons pas pu récupérer les données cliniques, ont été exclus.

Pour nos analyses, nous avons fusionné les groupes 2 et 3 (« SAS non traités ou inefficacement traités ») et nous les avons comparés au groupe 4 (« SAS bien traité ») ainsi qu'au groupe 1 (« pas de SAS, groupe contrôle »).

Statistiques

Les caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude ont été analysées à l'aide de statistiques descriptives. Les variables catégoriques sont présentées sous la forme de nombre et de proportion, tandis que les variables quantitatives sont présentées avec la moyenne et la déviation standard (SD) (si distribution Gaussienne) ou médiane et l'écart interquartile (IQR) (si pas de distribution Gaussienne). Les comparaisons univariées entre les groupes ont été réalisées avec le t test de Student pour les variables continues. Nous avons utilisé une régression logistique pour déterminer les facteurs associés à une bonne adhérence

thérapeutique. Finalement, un modèle de Cox a été utilisé pour rechercher l'effet de la présence d'un SAS et l'effet du traitement par CPAP en terme de récurrence d'AVC/AIT et de décès, en ajustant pour des co-variables pronostiques. Le seuil de signification statistique a été fixée à $p < 0,05$. Les analyses statistiques ont été faites en utilisant EXCEL et MedCalc pour Windows.

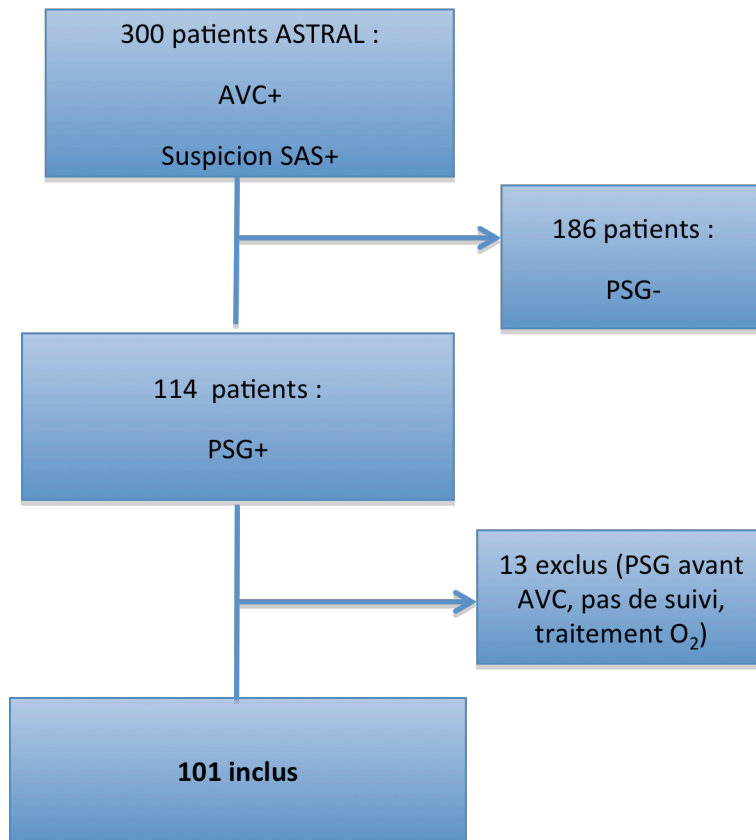
Résultats

Population étudiée

Nous avons identifié dans ASTRAL 300 patients durant la période d'observation chez qui un diagnostic ou une suspicion de SAS avaient été évoqués pendant l'hospitalisation.

Parmi ces patients, 114 ont bénéficié d'une PSG au CIRS. De ces patients, 13 ont été exclus de l'étude parce qu'ils avaient déjà bénéficié d'une PSG avant la survenue de l'AVC avec un suivi au CIRS ($n=10$), d'autres ont été suivis à l'extérieur ($n= 2$), ou ont bénéficié d'un traitement par oxygénothérapie ($n=1$). Les 101 patients restants constituent donc la population étudiée (âge médian 69 ans [59-78] , 84.1% hommes) (**figure 2**).

Figure 2 : Diagramme d'inclusion et exclusion, et population étudiée.

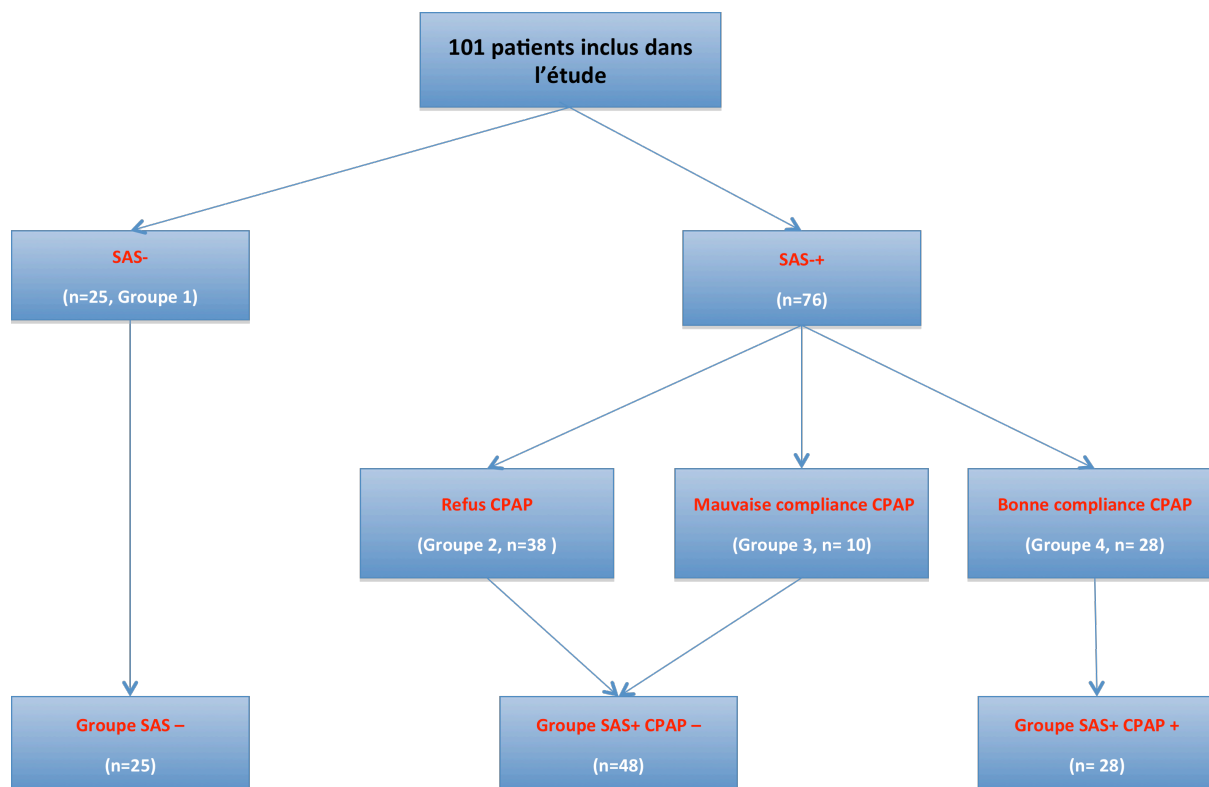


Présence de SAS et traitement par CPAP

Parmi les 101 patients étudiés, 25 n'avaient pas de SAS significatif à la PSG et l'indication d'un traitement par CPAP n'a pas été retenue (Groupe 1 : « pas SAS »).

Pour les 76 restants qui avaient un SAS, un traitement par CPAP a été recommandé. Ce nombre comprend 38 patients (50%) qui ont refusé d'emblé le traitement ou n'ont pas toléré un essai thérapeutique (Groupe 2). 10 ont accepté le traitement, mais l'observance à 6/12 mois a été jugée insuffisante (Groupe 3, 13.1%). Finalement, 28 patients (36.8%) ont été traités efficacement par CPAP pour un SAS après un premier épisode d'AVC (**figure 3**).

Figure 3 : Répartition des groupes.



Le **tableau 4** résume les caractéristiques démographiques, les antécédents et les données polysomnographiques de base des groupes.

Nous pouvons constater que l'âge moyen des 3 groupes se trouve à plus de 60 ans (groupe 1 : 66.1 ± 12.4 , groupe 2 : 70.1 ± 10.8 , groupe 3 : 67.7 ± 9.9) et que la majorité des patients étudiés sont des hommes (groupe 1: 76.0%, groupe 2: 83.3%, groupe 3: 92.8%). Le BMI (Body Mass Index) moyen est dans les 3 groupes supérieur à 25 kg/m^2 (groupe 1 : 27.1 ± 4.3 , groupe 2 : 27.6 ± 4.1 , groupe 3 : $29.5 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$). On peut également remarquer la présence, dans les trois groupes, d'une haute prévalence d'hypertension (84%, 79%, 79% respectivement) et d'hyperlipidémie (92%, 90%, 86%). Le délai médian entre l'AVC et la réalisation de la PSG diagnostique était de 4 mois.

Les trois groupes étaient similaires en terme d'âge, de distribution des sexes, d'antécédents/facteurs de risque cardio/cérébro-vasculaires et de score d'Epworth au moment de la PSG. Le groupe de patients avec un SAS et une bonne adhérence thérapeutique à la CPAP avait un BMI moyen plus élevé que les patients sans SAS ($p=0.049$), avec une tendance à être aussi plus obèses que les patients avec SAS et non traités par CPAP ($p=0.066$). Les patients SAS non traités par CPAP avaient aussi une tendance à présenter des AHI et ODI plus bas que les patients avec SAS efficacement traités par CPAP ($p=0.148$ et $p=0.105$ respectivement).

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et polysomnographiques des patients par groupes

	Groupe SAS –	Groupe SAS+ CPAP-	Groupe SAS+ CPAP+	P value	P value	P value
	(n=25)	(n=48)	(n=28)	SAS– vs SAS+ CPAP-	SAS – vs SAS+ CPAP+	SAS+ CPAP- vs SAS+ CPAP+
Age, yr	66.1 ± 12.4	70.08±10.8	67.6± 9.8	0.194	0.619	0.349
Gender (M, n=101) %	76	83.3	92.8	0.479	0.1	0.199
BMI, kg/m2 (n=98)	27.1 ± 4.3	27.6 ± 4.1	29.5 ± 3.9	0.641	0.049	0.066
Hypertension (n=101) %	84	79	79	0.751	0.485	0.647
Diabetes (n=101) %	20	29	29	0.041	0.277	0.396
Hyperlipidemia (n=101) %	92	90	86	0.5	0.542	0.971
Smoking (n=101) %	24	25	29	0.031	0.104	0.729
Atrial Fibrillation (n=101) %	12	28	14	0.233	0.884	0.13
Coronary Disease (n=101) %	24	21	18	0.798	0.592	0.408
Low Ejection Fraction (n=101) %	12	4	4	0.16	0.27	0.72
Cancer (n=101) %	0	2	0	0.377	0.586	0.111
CHF (n=101) %	24	21	18	0.798	0.592	0.72
Psychose (n=101) %	4	6	7	0.659	0.623	0.901
Depression (n=101) %	4	6	0	0.659	0.327	0.083
Treatment with statin (n=100)%	28	34	21	0.554	0.591	0.986
AVC-PSG Delay, j (n=100)	122 [76158]	83 [29.5-135.5]	108.5 [93.75-135]	0.294	0.416	0.146
Epworth (n=86)	6.8 ± 4.1	5.2 ± 3.1	5.8 ± 3.38	0.168	0.435	0.471
AHI, events/h (n=101)	9.7 ± 6.04	37.7 ± 23.6	47.7 ± 29.1	<0,01	<0.01	0.148
IDO (n=101)	9.1 ± 6.2	35.4 ± 21.7	50.3 ± 31.5	<0.01	<0.01	0.105

SAS- : Pas de SAS démontré à la PSG ; SAS+ : SAS confirmé par PSG ; CPAP- : refus/intolérance ou mauvaise adhérence au traitement par CPAP ; CPAP+ : bonne adhérence thérapeutique ; BMI : Body mass index ; CHF : congestive heart failure ; PSG : polysomnography ; AHI : Apnea/hypopnea index ; IDO : oxygen desaturation index.

Le **tableau 5** résume les caractéristiques des AVC par groupe, en terme de territoire artériel concerné, mécanisme présumé (athérosclérose, cardioembolique, maladie des petites artères etc.), type d'intervention dans la phase aiguë (thrombolyse intraveineuse, intrartérielle, autre), la sévérité du déficit neurologique aigu mesurée par l'échelle NIHSS et le degré d'autonomie avant l'AVC mesuré par l'échelle de Rankin modifiée. Globalement lorsque l'on considère l'ensemble des paramètres, il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes analysés.

Tableau 5. Caractéristiques des AVC par groupe.

	Groupe SAS –	Groupe SAS+ CPAP-	Groupe SAS+ CPAP+	P value	P value	P value
	(n=25)	(n=48)	(n=28)	SAS– vs SAS+ CPAP-	SAS – vs SAS+ CPAP+	SAS+ CPAP- vs SAS+ CPAP+
Intervention Type (0/1/2/3, n=101) %				0.184	0.177	0.891
0 :No acute recanalisation Rx	68	67	82			
1 :IV thrombolysis according to ESO/Swiss guidelines	16	29	14			
2 :Endovascular Rx done or attempted (including bridging) <6 hours	12	4	4			
3 :Recanalisation Rx outside ESO/Swiss guidelines,	4	0	0			
Arterial Territory (1/2/3/4, n=101) %				0.541	0.576	0.978
1 :Anterior circulation	60	59	53			
2 :Posterior circulation	36	33	25			
3 :Simultaneous anterior/posterior	4	2	4			
4 :Undetermined/other territory	0	6	18			
TOASTmecanism (1/2/3/4/5,n=101) %				0.023	0.054	0.77
1 :Atherosclerosis	8	8	18			
2 :Cardioembolism	20	36	18			
3 :Small-vessel occlusion	8	10	14			
4 :Other determined etiology	4	2	4			
5 :Undetermined etiology	60	44	46			
PCIAType :previous cerebral events (n=100) %	37	33	7	0.412	0.006	0.001
NIHSSAdmin (1/2/3/4/5, n=100) %				0.341	0.295	0.3
1 :No stroke 0	4	11	21			
2 :Minor stroke 1-4	44	38	46			
3 :Moderate Stroke 5-15	40	45	25			
4 :Moderate to severe Stroke 16-20	12	6	4			
5 :Severe Stroke 21-42	0	0	4			
RankinPre**(n=101) %	8	4	4	0.532	0.405	0.083
Symptomatic hemorrhagic transformation (n=95) %	0	2	0	0.322		0.322

SAS- : Pas de SAS démontré à la PSG ; SAS+ : SAS confirmé par PSG ; CPAP- : refus/intolérance ou mauvaise adhérence au traitement par CPAP ; CPAP+ : bonne adhérence thérapeutique ; TOAST mecanism : Stroke subtypes according to TOAST Criteria ; NIHSSS : NIH Stroke Scale score ; RankingPre : mRS pre-stroke.

Déterminants de l'adhérence thérapeutique à la CPAP

Nous avons utilisé un modèle de régression logistique pour déterminer les facteurs associés à une bonne adhérence thérapeutique. Nous avons utilisé comme variable dépendante l'utilisation ou non de la CPAP (groupe SAS+ CPAP+ en comparaison avec le groupe SAS+ CPAP-). Comme variables indépendantes, nous avons pris en compte les paramètres suivants : âge, sexe, score d'Epworth, l'AHI, le mRS à 3 mois et le NIHSS à l'admission (**Tableau 6**). Nous obtenons que la sévérité du SAS mesurée par l'AHI est le seul facteur qui joue un rôle indépendant dans la bonne adhérence thérapeutique ($p=0,038$).

Tableau 6 : Déterminants de l'adhérence thérapeutique à la CPAP (modèle de régression logistique)

Variable	Odds ratio	95% CI	P value
Age, années	0,9860	0,9361 to 1,0385	0,5938
Sexe	2,0934	0,3610 to 12,1404	0,4101
Epworth score	1,0640	0,8980 to 1,2606	0,4736
AHI, /h	1,0309	1,0016 to 1,0611	0,0386
mRs à 3 mois	0,6455	0,3506 to 1,1883	0,1598
NIHSS à l'admission	1,0180	0,9103 to 1,1384	0,7550

Effet de la CPAP sur le pronostic fonctionnel:

Nous avons utilisé l'échelle de Rankin modifiée (mRS) pour évaluer la récupération fonctionnelle à 12 mois. Nous avons pris en compte le groupe qui n'utilise pas la CPAP (SAS+CPAP-) et celui qui l'utilise (SAS+CPAP+).

Nous trouvons à l'aide d'une analyse de covariance normalisée pour le sexe, l'âge et le BMI, que le mRS à 12 mois est influencé par l'utilisation adéquate de la CPAP, avec pour le groupe SAS+CPAP- un mRankin de 1.53 ± 0.19 vs. 0.89 ± 0.24 pour le groupe SAS+CPAP+ ($p=0.045$, **tableau 7**).

Par contre, si l'on utilise la différence entre le mRankin avant l'AVC et le Rankin à 12 mois, les résultats ne sont pas significatifs ($p=0.354$). Cependant, nous pouvons remarquer une tendance à l'amélioration du mRankin chez les patients traités (différence moyenne $+0.64 \pm 0.22$) vs. les non traités ($+0.91 \pm 0.17$, $p=0.354$, **tableau 8**).

Tableau 7 : Analysis de covariance : Rankin à 12 mois normalisé pour age, sexe et BMI.

Moyennes marginales du mRankin à 12 mois (ajustées pour l'age, le sexe et le BMI)

Groupe_0 vs 1	n	Mean	Std. Error	95% Confidence Interv
Groupe 0: SAS+ CPAP-	44	1,5259	0,1921	1,1426 to 1,9093
Groupe 1: SAS+ CPAP+	28	0,8878	0,2423	0,4042 to 1,3714

Comparaison par paires (avec correction de Bonferroni pour multiples comparaison)

Factors	Mean Difference	Std. Error	P	95% CI
0-1	0,6382	0,3133	0,0456	0,01276 to 1,2635
1-0	-0,6382	0,3133	0,0456	-1,2635 to -0,01276

Tableau 8 : Analyse de covariance : différence de Rankin (pré-AVC et 12 mois post AVC) normalisée pour l'age, le sexe et le BMI.

Moyennes marginales des différences de Rankin

Groupe_0 vs 1	n	Mean	Std. Error	95% Confidence Interv
Groupe 0: SAS+ CPAP-	45	0,9110	0,1747	0,5623 to 1,2596
Groupe 1: SAS+ CPAP+	28	0,6431	0,2230	0,1980 to 1,0882

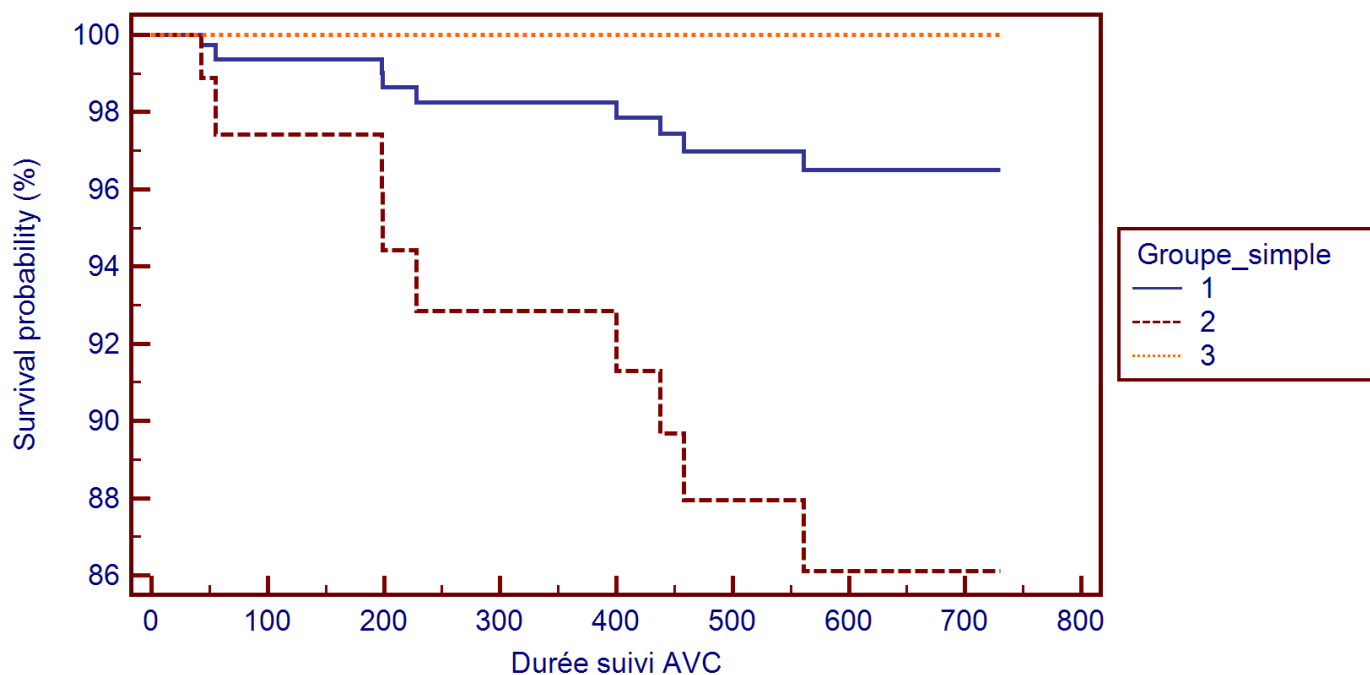
Comparaison par paires (avec correction de Bonferroni pour multiples comparaison)

Factors	Mean Difference	Std. Error	P	95% CI ^a
0-1	0,2679	0,2873	0,3544	-0,3054 to 0,8412
1-0	-0,2679	0,2873	0,3544	-0,8412 to 0,3054

Risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral/décès :

Nous avons utilisé un modèle de régression de Cox (modèle à risque proportionnel) afin d'évaluer statistiquement la survie et le taux de récurrence d'AVC et AIT de nos patients sur une période de 24 mois suivant l'AVC. Nous avons inclus dans le modèle l'âge, le sexe, le BMI, la présence d'une fibrillation auriculaire, d'une hypercholestérolémie, d'une hypertension artérielle, d'un diabète, d'un tabagisme et l'utilisation ou non de la CPAP. On trouve que le fait de ne pas utiliser la CPAP est le seul facteur prédictif de récurrence d'AVC ou de décès durant le suivi ($p=0.025$, **Figure 4**).

Figure 4 : Modèle de survie (temps écoulé avant qu'un nouveau AVC/AIT ou un décès ne survienne) par groupe. Groupe 1 : Pas de SAS (SAS-) ; Groupe 2 : SAS non traité (SAS+ CPAP-) ; Groupe 3 : SAS traité efficacement par CPAP (SAS+ CPAP+).



Discussion :

Notre étude avait comme principal objectif d'évaluer le pronostic fonctionnel à 12 mois ainsi que la survie et le risque de récurrence d'AVC à 24 mois chez les patients qui ont déjà subi un AVC et qui ont été, par la suite, traités efficacement ou non pour un SAS. Nous avons également identifié des prédicteurs de l'adhérence à un traitement par CPAP chez cette population de patients.

Premièrement, nous pouvons constater que dans les caractéristiques de base de notre population, on retrouve les caractéristiques classiques des patients AVC avec une majorité de patients de sexe masculin, âgés de plus de 60 ans et une prévalence élevée de facteurs de risques cardiovasculaires, en particulier une surcharge pondérale ou une obésité, une hyperlipidémie et une hypertension. Ces résultats de recherche se recoupent avec celles de l'épidémiologie du SAS (23), dont la prévalence augmente avec l'âge, le BMI, et les sujets de sexe masculin.

Du point de vue de l'adhérence thérapeutique au traitement par CPAP, celle-ci est faible dans cette population, car seulement 36.8% des patients diagnostiqués d'un SAS utilisent la CPAP sur le long terme. Nous avons pu observer que le seul paramètre qui définit l'adhérence thérapeutique sur le plan statistique était la sévérité du SAS mesuré par l'AHI. On peut donc constater que le déterminant primordial de cette adhérence est l'AHI, plus que l'expression clinique du SAS (comme la somnolence évaluée par le score d'Epworth) ou la sévérité de l'AVC. Nous pouvons également remarquer qu'un AHI élevé n'est pas forcément associé à une somnolence diurne excessive.

En ce qui concerne le pronostic fonctionnel, le mRS à 12 mois montre un meilleur score chez les patients traités avec CPAP. Cependant, lorsque l'on ajuste les résultats en fonction du mRS avant l'AVC (handicap préexistant), la différence n'est plus statistiquement significative, même si nous constatons une tendance qui favorise les patients avec traitement par CPAP. L'absence d'une différence entre les deux groupes lors de l'analyse plus précoce du mRS, à 3 mois après AVC, peut être expliquée par le fait qu'aucun patient n'avait alors commencé le traitement par CPAP.

Finalement, nous avons pu démontrer par un modèle de régression de Cox (modèle à risque proportionnel) que lorsque nous prenons en compte des paramètres tels que l'âge, le sexe, le BMI, la présence de fibrillation auriculaire, d'hypercholestérolémie, de diabète, d'hypertension et de tabac, la seule variable qui prédit le risque de décès ou de récurrence d'AVC/AIT, est la mauvaise ou la non utilisation de la CPAP chez les patients qui ont un SAS.

Nous avons mentionné dans l'introduction que l'adhérence thérapeutique au port de la CPAP pouvait être problématique car c'est un traitement astreignant. Nous obtenons une observance d'environ un tiers (36.8%) parmi les patients diagnostiqués de SAS, contre 29.2% pour l'étude de Martinez et al.(17) et 64 % dans celle de Marin et al. (24). Cependant dans cette dernière, les auteurs ont inclus les patients appareillés par CPAP avec mauvaise observance thérapeutique, le 36% de non adhérence thérapeutique reflète donc uniquement ceux qui ont refusé d'emblé le traitement.

Nous avons pu démontrer dans notre étude que c'est la sévérité du SAS, en terme d'AHI, qui est le seul facteur indépendant associé à une bonne adhérence thérapeutique. Nous savons que le traitement par CPAP diminue la somnolence, améliore la qualité de vie et le sommeil (23) ainsi que le bien-être (25) et les symptômes dépressifs (26). Ceci peut nous aider à comprendre la raison pour laquelle un AHI sévère est le seul facteur prédictif d'une bonne adhérence; le port de la CPAP serait potentiellement plus bénéfique au patient avec AHI élevé car il améliorerait sa symptomatologie. Cependant, c'est le score d'Epworth qui devrait évaluer l'expression clinique du SAS, or on ne trouve pas de corrélation statistique entre ce score et l'adhérence thérapeutique. On peut donc émettre l'hypothèse que le score d'Epworth, dans ce cas-là, n'apprécie pas suffisamment les symptômes cliniques du SAS chez les patients ayant eu un AVC, ou alors qu'il ne représente pas assez les autres aspects qui pourraient être bénéfiques pour le patient lors de l'utilisation de la CPAP. Une autre hypothèse serait que la meilleure adhérence lors d'un AHI élevé soit une conséquence d'un autre paramètre non pris en compte dans l'analyse.

Lorsque nous considérons le pronostic fonctionnel, nous trouvons dans la littérature que l'étude randomisée contrôlée de Parra et al. publiée en 2011(18) démontre une amélioration de la récupération neurologique à 1 mois lors de l'utilisation précoce de la CPAP. Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de différence à ce stade précoce post-AVC. Ceci est probablement expliqué par l'absence de traitement CPAP à ce moment-là. Dans notre étude, le score à l'échelle de mRankin est meilleur à 12 mois chez les patients traités par CPAP, mais la différence entre le mRankin avant l'AVC et celui à 12 mois ne montre pas de différences significatives entre les groupes. Un traitement plus précoce et un échantillon de patients plus grand dans notre étude permettraient peut-être de montrer des différences significatives.

Beaucoup de recherches se sont penchées sur l'effet des troubles respiratoires au cours du sommeil comme facteur de risque indépendant d'accidents cérébro-vasculaires (5,7-14). En revanche, il y en a peu qui se sont intéressées à l'effet du traitement par CPAP sur le pronostic. Nous pouvons citer celle de Parra et al. publiée en 2015(16) qui réussit à démontrer grâce à une étude randomisée contrôlée et un suivi pendant 5 ans post-AVC, une meilleure survie cardiovasculaire chez des patients ayant un SAS de degré moyen à sévère. Cette constatation fait écho aux résultats de l'étude de Marin et al. en 2005(24) sur les risques incidents de morbidité et mortalité cardiovasculaires en général sur un suivi de 12 ans. Cette étude décrit une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires et de décès cardiovasculaires chez les patients non-traités pour un SAS sévère. Une autre étude prospective de suivi de patient pendant 5 ans post-AVC effectuée par Martinez et al.(17), démontre, par exemple, qu'une utilisation de la CPAP pour un SAS de degré moyen à sévère diminue le risque de mortalité globale. Par contre, toutes ces études ne sont pas concordantes lorsque l'on considère le pronostic des patients avec un SAS traité après un AVC. Nous pouvons, par exemple, relever un article qui ne démontre pas de différence significative au niveau du pronostic lors de l'usage de la CPAP (19). Cependant, dans cette étude, l'échantillon de population est petit et l'adhérence thérapeutique au traitement est très faible.

Comme première limite de notre recherche nous pouvons soulever le fait que notre étude n'est pas une étude randomisée contrôlée mais une étude rétrospective de données cliniques. Ceci comprend donc des délais moins précis (par exemple suivi à environ 3,6 et 12 mois), des

délais, entre AVC et PSG et également entre la PSG et l'appareillage, qui sont variables. Certains suivis ont été effectués à l'extérieur et certains patients ont été perdus de vue, raisons pour lesquelles ils n'ont pas été inclus dans l'étude. Ceci peut potentiellement engendrer des résultats moins précis. Des études prospectives pour le traitement du SAS après AVC sont actuellement en cours.

Une deuxième limite de notre étude pourrait être un biais de sélection. Effectivement, on peut imaginer que les patients qui ont une bonne adhérence au traitement à la CPAP sont des patients qui potentiellement portent plus d'attention à leur santé et qui donc, ont une meilleure compliance à d'autres traitements. Ceci pourrait diminuer le taux de récurrences cardiovasculaires et améliorer la survie (par exemple grâce à un meilleur suivi des traitements anti-hypertenseurs, statines etc.). Néanmoins, nous avons réussi à obtenir des résultats concluants et notre population reflète la prise en charge habituelle de ces patients, ce qui permet d'extrapoler facilement nos résultats à la pratique clinique. Notre recherche appuie l'observation selon laquelle le traitement par CPAP peut être bénéfique aux patients présentant un SAS après la survenue d'un AVC.

En conclusion, nous observons que l'absence de traitement par CPAP d'un SAS post-AVC est associée à un risque augmenté de récurrence d'AVC/AIT et de décès dans les premiers 12 mois. Cette constatation conjointement à celles obtenues par d'autres études récentes, est un argument fort pour un dépistage systématique du SAS après la survenue d'un AVC. Un traitement plus précoce, peut-être déjà en phase aiguë de l'AVC, pourrait augmenter d'avantage l'effet protecteur d'un bon traitement du SAS après AVC. Nous constatons aussi que l'adhérence thérapeutique chez les patients est faible. Cela devrait nous mener à une réflexion sur les modalités de traitement et les possibilités d'en améliorer la tolérance auprès des patients. En ce qui concerne la sévérité de l'AHI comme facteur prédictif d'une meilleure adhérence thérapeutique, il serait intéressant d'analyser les caractéristiques qui entrent en jeu dans cette association, peut-être à travers une nouvelle étude.

Remerciements :

Je tiens à remercier :

Le Dr. José Haba Rubio et le Dr. Raphaël Heinzer pour leur aide tout au long du travail.

Le Dr. Patrik Michel et Mme. Ashraf Eskandari, du service de neurologie du CHUV et M. Stéphane Jeanneret de la Ligue Pulmonaire Vaudoise pour leur aide lors de la récolte des données.

Ainsi que mes proches et amis pour leur soutien.

Bibliographie :

1. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736-47.
2. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders 3rd ed. 3rd ed. Darien, editor. 2014.
3. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015.
4. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(2):131-7.
5. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke*. 1996;27(2):252-9.
6. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2015;20:27-45.
7. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quinto L, Bechich S, Garcia-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J*. 2004;24(2):267-72.
8. Li M, Hou WS, Zhang XW, Tang ZY. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):466-9.
9. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034-41.
10. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2008;168(3):297-301.
11. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1447-51.
12. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):269-77.
13. Turkington PM, Allgar V, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months. *Thorax*. 2004;59(5):367-71.
14. Birkbak J, Clark AJ, Rod NH. The effect of sleep disordered breathing on the outcome of stroke and transient ischemic attack: a systematic review. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(1):103-8.
15. Heitman SJ, Flemons WW. Evidence-based medicine and sleep apnea. *Respiratory care*. 2001;46(12):1418-32; discussion 32-4.
16. Parra O, Sanchez-Armengol A, Capote F, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodriguez F, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Sleep Res*. 2015;24(1):47-53.
17. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Ejarque-Martinez L, Soriano Y, Roman-Sanchez P, Illa FB, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):36-41.

18. Parra O, Sanchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodriguez F, Perez-Ronchel J, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1128-36.
19. Hsu CY, Vennelle M, Li HY, Engleman HM, Dennis MS, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(10):1143-9.
20. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(2):173-8.
21. Michel P, Odier C, Rutgers M, Reichhart M, Maeder P, Meuli R, et al. The Acute STroke Registry and Analysis of Lausanne (ASTRAL): design and baseline analysis of an ischemic stroke registry including acute multimodal imaging. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(11):2491-8.
22. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7.
23. Michel Billiard YD. Les troubles du sommeil. 2nd ed 2011 12/2011. 544 p.
24. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
25. Wessendorf TE, Wang YM, Thilmann AF, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J*. 2001;18(4):623-9.
26. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Eriksson S, Gustafson Y. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J*. 2001;18(4):630-4.